Aus der chirurgisch-poliklinischen Abteilung des Zahnärztlichen Universitäts-Instituts Basel (Vorst. Prof. Dr. *E. Hockenjos)* und aus dem Pharmakol. Labor. der Chem. Fabr. vorm. Sandoz Basel (Vorst. Prof. Dr. *E. Rothlin*)

Experimentelle und klinische Untersuchungen

von Lokalanästhetika und Adrenalin in der Stomatologie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Karol Schatzker

Przemyśl (Polen)

Przemyśl 1935

Buchdruckerei „Pospieszna" Przemyśl

Aus der chirurgisch-poliklinischen Abteilung des Zahnärztlichen Universitäts-Instituts Basel (Vorst. Prof. Dr. *E. Hockenjos)* und aus dem Pharmakol. Labor. der Chem. Fabr. vorm. Sandoz Basel (Vorst. Prof. Dr. *E. Rothlin*)

Experimentelle und klinische Untersuchungen

von Lokalanästhetika und Adrenalin in der Stomatologie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Karol Schatzker

Przemyśl (Polen)

Przemyśl 1935

Buchdruckerei „Pospieszna" Przemyśl

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Professor
Dr. *E. Hockenjos*

Tag der Promotion: 21. Dezember 1934.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Das Problem der Lokalanästhesie hat in den letzten Jahren durch zwei Momente neue Bedeutung erfahren. Einerseits wurde die Injektionstechnik für die verschiedenartigen Indikationen ausserordentlich verfeinert, und andererseits die Reihe der Lokalanästhetika durch einige neue interessante Vertreter bereichert. Wenn auch die Erfahrungen mit dem klassischen Kokainersatzmittel „Novocain" von *Einhorn* in der Praxis nicht als unbefriedigend zu bezeichnen sind, so schien es doch ebenso wichtig wie interessant, einen gründlichen Vergleich von Novocain mit Panthesin durchzuführen, zumal die Erfahrungen mit letzterem in klinischer und praktischer Anwendung besonders günstig lauten (*Müller, Wild, de Jonge-Cohen* etc.).

Die vorliegenden Untersuchungen sind sowohl tierexperimenteller als klinischer Art. In experimenteller Hinsicht wurden zwei Fragestellungen einer Prüfung unterzogen:

1. die lokale Verträglichkeit von Novocain und Panthesin mit und ohne Adrenalin,

2. die Resorption des Adrenalins nach submucöser und subcutaner Injektion mit und ohne Novocain bzw. Panthesin, wobei die Adrenalin-Hyperglykaemie als quantitatives Kriterium der Resorption diente.

In klinischer Hinsicht wurden die Fragen der Injektionstechnik, der therapeutishen Wirkungsweise der beiden Lokalanästhetika, der Dosierung sowie des Auftretens der Nebenerscheinungen berücksichtigt.

I. EXPERIMENTELLER TEIL.

Auf Veranlassung von Prof. *Rothlin* habe ich 2 Fragen einer tierexperimentellen Prüfung unterzogen:

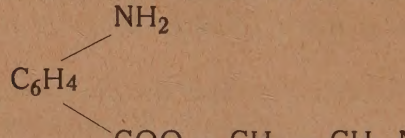
1. lokale und allgemeine Wirkungen nach gingivaler Injektion von Lokalanästhetika plus Adrenalin,

2. der Nachweis der Adrenalin-Resorption nach submucöser Verabreichung in das Zahnfleisch.

Diese Fragen sind bisher stomatologisch keiner eingehenden Prüfung unterzogen worden.

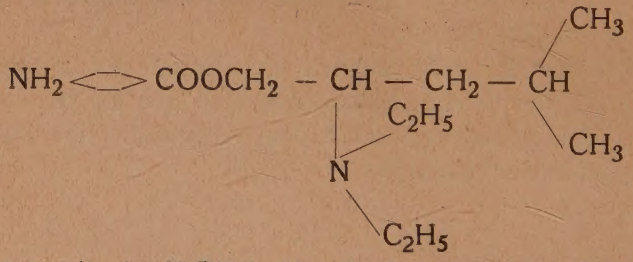
Es gelangten für diese Versuche zur Anwendung: 2 und 4 %ige Novocain- und ½ und 1 %ige Panthesinlösungen, und zwar zum Teil frische, selbst bereitete sterile Lösungen, zum Teil die Ampullen-Originalpräparate. Für das Verständnis unserer experimentellen wie klinischen Untersuchungen gebe ich eine kurze chemische und pharmakologische Charakterisierung der beiden Präparate.

Das im Jahre 1905 von *Einhorn* entdeckte Novocain ist das p-Aminobenzoyldiaethylaminoaethanol Chlorhydrat:



Es ist leicht wasserlöslich, beeinflusst die Gewebe nicht, hat auch keine lokale Wirkung auf die Blutgefässe, ist sterilisierbar nnd sicher viel weniger giftig als das Kokain.

Das Panthesin wurde von *Karrer* hergestellt und hat folgende chemische Formel:



Es ist somit ein N-Diäthyl-leucinolester der p-Aminobenzoesäure und gehört zu den Vertretern der Novocainreihe. Panthesin kommt als methansulfonsaures Salz in den Handel und ist als solches leicht wasserlöslich, sterilisierbar, ohne an Wirk-

samkeit zu verlieren. Die pharmakodynamischen und toxischen Eigenschaften wurden von *Rothlin* eingehend geprüft. Im Gegensatz zum Novocain ist Panthesin sowohl ein gutes Infiltrations- als Oberflächenanästhetikum. Es ist am Nerv-Muskelpräparat 4 bis 4,5 mal stärker wirksam als Novocain und an der Kaninchen-Cornea ebenso wirksam wie Kokain. Panthesin ist nur 2 bis 2,5 mal giftiger als Novocain.

Für unsere experimentelle und klinische Betrachtung ist von besonderem Interesse, dass die Novocain- und Panthesin-Originalampullen ausser durch die Konzentration auch durch verschiedenen Adrenalingehalt gekennzeichnet sind. Novocain enthält per ccm 0,00005 g = 1 Tropfen, Panthesin nur 0,000025 g = ½ Tropfen Adrenalin 1 : 1000.

1. Versuche über lokale und allgemeine Wirkungen von Novocain und Panthesin beim Meerschweinchen.

Ueber das Flüssigkeitsvolumen, welches ohne lokale oder allgemeine Veränderungen zu verursachen in die Mundschleimhaut injiziert werden kann, bestehen u. W. keine tierexperimentellen Angaben. Diese Frage war somit in erster Linie zu beantworten. Meerschweinchen wurde in die Umschlagsfalte der Gingiva oben und unten, rechts und links, verschiedene Mengen Novocain 2% (Ampullenpräparat Bayer „E") und Panthesin 1% (Ampullenpräparat Sandoz) submucös injiziert. Durch exakte Inspektion des ganzen Maules und insbesondere der Injektionsstelle und deren näheren Umgebung wurde die Wirkung der Injektion bis zur eventuellen Abheilung oder bis zum Exitus des Tieres verfolgt.

Tabellen 1 und 2.

Aus der Tabelle 1 (Tiere 1—11) resultiert, dass die Injektionsmenge von 2 ccm sowohl von Novocain „E" als von Panthesin- Sandoz lokale und allgemeine Veränderungen verursacht. Die lokalen Erscheinungen sind: Ischaemie, oberflächliche bis tiefgehende Nekrose der Schleimhaut; ferner entzündliche Schwellung und selbst Eiterung mehr oder weniger ausgedehnter Schleimhautbezirke. In der Mehrzahl der Fälle trat nach 2 ccm Anästhetikum Exitus ein. Diese Menge entspricht 0,08 g/kg Novocain und 0,02 g/kg Panthesin. Die Ursache des Exitus kann aber nicht der Giftigkeit der injizier-

Tabelle 1

Versuche mit submucöser Injektion von Novocain und Panthesin plus Adrenalin ins Zahnfleisch bei Meerschweinchen

	Injektionsstelle submucös	Präparat & Menge	Erscheinungen — Resultat
1	Ob. Umschlagsfalte rechts u. links	je 0,6 ccm Novocain „E" 2% + 0,00005 g Adrenalin per ccm	n. 1 Tag.: Schleimhaut beiderseits leicht anämisch n. 2 „ „ „ oberflächl. nekrotisch n. 5 „ in Heilung begriffen n. 8 „ normale Verhältnisse
2	Unt. Umschlagsfalte rechts	2 ccm Novocain „E"	n. 1 Tag.: Nekrose an Zungenboden u. Zungenschleimhaut n. 2 „ verbreit. Nekrose d. ganzen Unterkiefergegend n. 5 „ Zunge fast vollst. nekrot n. 6 „ Exitus
3	Ob. Umschlagsfalte rechts	2 ccm Novocain „E"	n. 1 Tag.: starke Anämie d. Gaumengegend n. 2 „ verbreit. Nekrose d. Schleimhaut am Oberkiefer n. 5 „ Verschlimmerung n. 7 „ diffuse Eiterung u. Nekrose n. 8 „ Exitus
4	Ob. Umschlagsfalte rechts	2 ccm Novocain „E"	n. 1 Tag.: anhaltende Anämie mit begin. oberfl. Nekrose n. 4 „ fast abgeheilt n. 6 „ Heilung
5	Ob. Umschlagsfalte links	2 ccm Novocain „E"	n. 1 Tag.: Nekrose der Einstichgegend n. 4 „ starke Verschlimmerung n. 6 „ Nekrose u. jauchige Eiterung d. ganzen Maules n. 7 „ Exitus
6	Ob. Umschlagsfalte rechts u. links	je 1,2 ccm Panthesin 0,5% + 0,000025 g Adrenalin per ccm	n. 1 Tag.: lokaler Befund normal n. 2 „ verbreitete Nekrose d. ganzen Mundschleimhaut n. 5 „ gleicher Befund n. 7 „ vollst. Vereiterung d. vord. Gaumenteils n. 8 „ Exitus
7	Unt. Umschlagsfalte links Ob. „ rechts	je 1 ccm Panthesin	n. 1 Tag.: lokaler Befund normal n. 2 „ ob. normal, unt. ganz leicht nekrotisch n. 5 „ vollständige Heilung n. 7 „ normal
8	Ob. Umschlagsfalte rechts	2 ccm Panthesin	5 Min. nach der Injekt. Exitus
9	Ob. Umschlagsfalte links	2,2 ccm Panthesin	n. 1 Tag.: beginnende oberflächl. Nekrose d. Einstichstelle n. 4 „ Verschlimmerung n. 6 „ eher Besserung n. 10 „ Exitus
10	Ob. Umschlagsfalte rechts	2 ccm Panthesin	n. 1 Tag.: beginnend. Schleimhautnekrose an Einstichstelle n. 4 „ Verbreiterung d. Zerstörung n. 6 „ Besserung, Tier erholt sich eher n. 8 „ Exitus

11	Ob. Umschlagsfalte rechts	2 ccm Panthesin	n. 1 Tag.:	leichte beginnende Nekrose d. Einstichstelle
			n. 4 „	in Heilung begriffen
			n. 6 „	vollständige Heilung
12	Ob. Umschlagsfalte rechts	1 ccm Novocain „E"	n. 6 Std.:	anhaltende Anämie
			n. 24 „	deutliche Anämie
			n. 48 „	oberflächl. Nekrose
	Ob. „ links	1 ccm Panthesin	n. 6 „	ganz normal
			n. 24 „	normal
			n, 48 „	normal
13	Ob. Umschlagsfalte rechts	1 ccm Novocain „E"	n. 6 Std.:	zyanotisch
			n. 24 „	Entzündung u. leichte Nekrose d. Einstichstelle
			n. 48 „	Vereiterung d. ganzen Maules
	Ob. „ links	1 ccm Panthesin	n. 6 „	normal
			n 24 „	normal
			n. 48 „	Vereiterung zufolge Uebergreifen d. Prozesses v. d. anderen Seite, Exitus nach 5 Tagen
14	Ob. Umschlagsfalte rechts	1 ccm Novocain „E"	n. 6 Std.:	leicht anämisch
			n. 24 „	Nekrose
			n. 48 „	verbreitete Eiterung u. Nekrose
	Ob. „ links	1 ccm Panthesin	n. 6 „	normal
			n. 24 „	normal
			n. 48 „	normal
15	Ob. Umschlagsfalte rechts	1/2 ccm Novocain „E"	n. 6 Std.:	anäm. Hof um die Einstichstelle
			n. 24 „	leicht verändert, Oberlippe geschwollen
			n. 48 „	leicht nekrotisch
	Ob. „ links	1/2 ccm Panthesin	n. 6 „	normal
			n. 24 „	normal
			n. 48 „	normal
16	Ob. Umschlagsfalte rechts	1/2 ccm Novocain „E"	n. 6 Std.:	leicht anämisch
			n. 24 „	Schleimhaut geschwollen u. entzünden
			n. 48 „	leichte oberflächl. Nekrose
	Ob. „ links	1/2 ccm Panthesin	n. 6 „	normal
			n. 24 „	normal
			n. 48 „	normal
17	Ob. Umschlagsfalte rechts	1/2 ccm Novocain „E"	n. 6 Std.:	weisse, anämische Flecken
			n. 24 „	Abschorfung d. Schleimhaut
			n. 48 „	oberflächl. Nekrose
	Ob. „ links	1/2 ccm Panthesin	n. 6 „	normal
			n. 24 „	normal
			n. 48 „	normal

Für diese Versuche wurden die Originalpräparate Novocain Bayer E = 2% Novocain + 0,00005 g Adr. p. ccm und Panthesin Sandoz = 0,5% Panthesin + 0,000025 g Adr. p. ccm verwendet

Tabelle 2

Versuche mit submucöser Injektion von Adrenalin ins Zahnfleisch bei Meerschweinchen

	Injektionsstelle submucös	Präparat & Menge	Erscheinungen — Resultat
1	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,000025 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std.: normal n. 44 „ minimale Abschorfung
	„ „ links	0,000050 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ leicht anämisch n. 48 „ diffuse Nekrose n. 6 Tag. Exitus
2	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,000025 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std.: normal n. 48 „ normal
	„ „ links	0,000050 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ normal n. 48 „ leicht nekrotisch. Erholung. Ueberlebt
3	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,000025 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std.: normal n. 48 „ normal
	„ „ links	0,000050 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ normal n. 48 „ leichte Nekrose, Exitus nach 8 Tagen
4	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,00010 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std.: Nekrose n. 48 „ oberflächl. Nekrose
	„ „ links	0,00015 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ diffuse Nekrose n. 47 „ starke Nekrose, Exitus nach 7 Tagen
5	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,00010 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std.: normal n. 48 „ Randnekrose
	„ „ links	0,00015 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ anämisch n. 48 „ starke Nekrose, Exitus nach 7 Tagen

6	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,00010 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std.: leichte Nekrose n. 48 „ starke „
	„ „ links	0,00015 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ leichte „ n. 48 „ sehr tiefe Nekrose, Ueberlebt
7	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,000025 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %.	n. 24 Std.: normal n. 48 „ normal n. 72 „ normal
	„ „ links	0,000025 g Adrenalin i. 1 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ ganz wenig verändert n. 48 „ normal n. 72 „ normal
8	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,000025 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std: normal n. 48 „ normal n. 72 „ normal
	„ „ links	0,000025 g Adrenalin i. 1 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ normal n. 48 „ normal n. 72 „ normal
9	Ob. Umschlagsfalte rechts	0,000025 g Adrenalin i. 1/2 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 Std.: normal n. 48 „ normal n. 72 „ normal
	„ „ links	0,000025 g Adrenalin i. 1 cc. NaCl 0,9 %	n. 24 „ leicht verändert n. 48 „ normal n. 72 „ normal
10	Ob. Umschlagsfalte rechts und links	0,0005 g Adrenalin Lösung 1 : 1000	Das Tier wird bald nach der Injektion unruhig, es folgen Krämpfe. In einem solchen Anfall stirbt das Tier 1 Stunde nach der Injektion. Lokal bestand sehr starke Ischaemie.

ten Mengen Anästhetikum zugeschrieben werden; denn die Toxizität beträgt beim Meerschweinchen nach *Rothlin* für subcutane Verabreichung 0,41 g/kg Novocain und 0,15 g/kg Panthesin; für intravenöse Verabreichung 0,05 g/kg Novocain und 0,02 g/kg Panthesin. Der submuköse Darreichungsweg ist in der Intensität der Wirkung mit der subcutanen Verabreichung zu vergleichen. Nun betragen die verabreichten submukösen Dosen von Novocain Bayer „E" 0,08 g/kg und von Panthesin Sandoz 0,02 g/kg, während die subcutanen letalen Dosen für Novocain bei 0,41 g/kg und für Panthesin bei 0,15 g/kg liegen. Letztere sind somit für Novocain 5 mal und für Panthesin 7,5 mal grösser. Die beiden Originalpräparate enthalten aber noch Adrenalin. Eine direkte letale Wirkung der kleinen Adrenalinmengen von 0,10 mg für Novocain und 0,05 mg für Panthesin kann ausgeschlossen werden, denn diese Mengen sind auch intravenös nicht letal. Hingegen sind die starken lokalen Veränderungen, Schwellung, Entzündung, Eiterung und Nekrose für den letalen Ausgang der verabreichten Höchstdosis von 2 ccm verantwortlich zu machen, indem sie die Fresslust der Tiere beeinträchtigen, ja verunmöglichen. Diese Versuche an Meerschweinchen wurden im Monat Februar durchgeführt. Es ist dies eine kritische Ernährungsperiode speziell für Meerschweinchen, die sich gegen Ende der Winterzeit wegen Vitaminmangel auf Inanition sehr empfindlich erweisen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die lokalen Veränderungen im Munde auf indirektem Wege den Exitus verursachten. Zwischen den beiden Präparaten bestand bei der Verabreichung der hohen Dosis von 2 ccm kein wesentlicher Unterschied. Unsere Auffasung, dass der Exitus in den besprochenen Versuchen sekundärer Art ist, wird durch die folgenden Untersuchungen bestätigt.

Die Verabreichung von 1 ccm Panthesin und Novocain (Vers. 12—17) lässt deutliche Unterschiede zutage treten. Nach Novocain sahen wir neben starker und anhaltender Ischaemie mehr oder weniger ausgesprochene Nekrose und 1 mal sogar Exitus eintreten, während nach Panthesin in keinem Falle lokale Veränderungen zu beobachten waren. Auch nach $^1/_2$ ccm pro Injektion sahen wir nach Novocain neben Anaemie Schwellung der Schleimhaut und oberflächliche Nekrose, während die Panthesininjektion, wie zu erwarten war, immer reaktions-

los verlief. Diese Versuche zeigen mit jeder Deutlichkeit den schädlichen lokalen Einfluss des Adrenalingehaltes, der durch die anhaltende Kreislaufstörung im Sinne einer Ischaemie zu schweren lokalen Entzündungen und Gewebsdefekten führt.

Um den Einfluss des Adrenalin einwandfrei zu erfassen, wurden Versuche an Meerschweinchen mit ausschliesslicher Adrenalin-Injektion durchgeführt. 10 Tiere erhielten Adrenalinmengen von 0,0005 — 0,000025 g in 1/2 bis 1 ccm 0,9% NaCl. Die Resultate sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Es ergibt sich, dass nur die Menge von 0,000025 g Adrenalin in 1/2 bis 1 ccm NaCl keine lokalen Veränderungen auslöst; diese Menge entspricht derjenigen in 1 ccm Panthesinlösung. Alle Adrenalin-Injektionen in stärkeren Dosen, d. h. von 0,00005 bis 0,0005 g hingegen führten zu mehr oder weniger ausgedehnten nekrotischen Gewebsveränderungen oder selbst zum Exitus. Diese Versuchsergebnisse stehen in voller Uebereinstimmung mit jenen der Tabelle 1 und beweisen, dass die da selbst beobachteten lokalen und allgemeinen Veränderungen nur auf das Adrenalin zurückzuführen sind, und der Einfluss des Lokalanästhetikums an sich als irrelevant zu betrachten ist. Der schlagende Beweis für diese Auffassung ergibt sich aus den folgenden 12 Versuchen der Tab. 3, in welchen die beiden Anästhetika ohne Adrenalin zur Untersuchung gelangten, und zwar in Dosen, wie sie in den Versuchen der Tab. 1 verabreicht wurden, d. h. 1/2 bis 1 ccm von Panthesin 1/2 und 1% und von Novocain 2 und 4%. In keinem Falle trat eine lokale Schädigung des Gewebes auf.

Unsere Injektionsversuche zeigen also deutlich die Wichtigkeit der Adrenalinkomponente für die Auslösung lokaler Schädigungen bei Verabreichung von Lokalanästhetika, die mit Adrenalin gepaart sind. Während die Lokalanästhetika allein im Verhältnis zur Grösse der anatomischen Verhältnisse in sehr grosser Menge und Konzentration allgemein gut vertragen werden und nicht die geringsten lokalen Störungen verursachen, hat Adrenalin allein in Mengen wie 0,00005 g in 1/2 bis 1 ccm ins Zahnfleisch injiziert eine so starke ischaemische Kreislaufstörung zur Folge, dass regelmässig mehr oder weniger starke Nekrose mit anschliessender sekundärer Infektion und event. Exitus resultiert. Diese Erfahrungen drängen zur Forderung, den Adrenalingehalt in der praktisch-therapeutischen Anwendung soweit wie möglich zu reduzieren.

Tabelle 3

Versuche mit submuköser Injektion von Novocain und Panthesin ohne Adrenalin ins Zahnfleisch bei Meerschweinchen

	Injektionsstelle submucös	Präparat & Menge	Erscheinungen — Resultat
1	Ob. Umschlagsfalte rechts „ „ links	1/2 cc. Panthesin 1/2 % 1/2 cc. Novocain 2 %	Während 3 Tagen keine Veränderung, Injektion ohne jede lokale oder allgemeine Reaktion.
2	Ob. Umschlagsfalte rechts „ „ links	1/2 cc. Panthesin 1/2 % 1/2 cc. Novocain 2 %	„ „
3	Ob. Umschlagsfalte rechts „ „ links	1/2 cc. Panthesin 1/2 % 1/2 cc. Novocain 2 %	„ „
4	Ob. Umschlagsfalte rechts „ „ links	1 cc. Panthesin 1/2 % 1 cc. Novocain 2 %	„ „
5	Ob. Umschlagsfalte rechts „ „ links	1 cc. Panthesin 1/2 % 1 cc. Novocain 2 %	„ „

6	Ob. Umschlagsfalte rechts	1 cc. Panthesin 1/2 %	„
	„ „ links	1 cc. Novocain 2 %	„
7	Ob. Umschlagsfalte recbts	1/2 cc. Panthesin 1 %	„
	„ „ links	1/2 cc. Novocain 4 %	„
8	Ob. Umschlagsfalte rechts	1/2 cc. Panthesin 1 %	„
	„ „ links	1/2 cc. Novocain 4 %	„
9	Ob. Umschlagsfalte rechts	1/2 cc. Panthesin 1 %	„
	„ „ links	1/2 cc. Novocain 4 %	„
10	Ob. Umschlagsfalte rechts	1 cc. Panthesin 1 %	„
	„ „ links	1 cc. Novocain 4 %	„
11	Ob. Umschlagsfalte rechts	1 cc. Panthesin 1 %	„
	„ „ links	1 cc. Novocain 4 %	„
12	Ob. Umschlagsfalte rechts	1 cc. Panthesin 1 %	„
	„ „ links	1 cc. Novocain 4 %	„

Die für diese Versuche verwendeten sterilen Lösungen von Novocain 2 und 4 % und von Panthesin 1/2 und 1 % wurden jeweils vor der Anwendung frisch hergestellt.

2. Versuche über den Nachweis der Adrenalin-Resorption nach submucöser Verabreichung in das Zahnfleisch.

So gross die Bedeutung der Adrenalinzugabe für die Intensität und für die Dauer der Lokalanästhesie nachgewiesenermassen ist, und trotzdem ausgedehnte Diskussionen über den Zusammenhang der bekannten Nebenerscheinungen der Lokalanästhetika mit dem Adrenalinzusatz bestehen, ist die Grösse und das Ausmass der Adrenalinresorption nach submucöser Injektion m. W. keiner Prüfung unterzogen worden. Diese bedenkliche Lücke sollte durch die folgenden Untersuchungen ausgefüllt werden. Als Versuchstiere dienten Kaninchen und als wohl bester quantitativer Test die Adrenalin-Hyperglykaemie. Um einen wenigstens vergleichenden quantitativen Masstab für die Adrenalinresorption nach submucöser Injektion zu erhalten, wurde der Blutzucker bei denselben Tieren nach subcutaner und submucöser Adrenalin-Verabreichung in mehrfach ausgeführten Versuchen verglichen.

Die Versuche gestalteten sich folgendermassen:

a) Bestimmung des normalen Blutzuckers.
b) Injektion der zu prüfenden Lösungen.
c) Bestimmung des Blutzuckers in Abständen von $^1/_2$, 1, 2, 3, 4 und 5 Stunden nach der Injektion.

Für die Blutzuckerbestimmung wurde eine von *Shaffer* u. *Hartmann* (J. of biol. chemistry, 45, 1921, 349) beschriebene und von *Rothlin* für Mikrozwecke modifizierte Methode verwendet. Das Prinzip ist folgendes: 0,2 bis 0,5 ccm Blut werden in 4,8 resp. 4,5 ccm Fällungsflüssigkeit gegeben (Schwefelsäure und phosphorwolframsaures Na) und gut geschüttelt, nach 2 - 3 Min. filtriert. 2 ccm Filtrat und 2 ccm alkal. Kupferlösung (enthaltend: $CuSO_4$, Weinsteinsäure, Na_2CO_3 [wasserfrei], KJ, KJO_3, Kaliumoxalat) werden nach guter Durchmischung verschlossen 10 Min. im kochenden Wasserbade erhitzt, dann rasch abgekühlt, mit 2 ccm n—H_2SO_4 und einigen Tropfen Stärkelösung versetzt und mit 1/200 norm. Thiosulfat titriert. Der gefundene Titrationswert wird vom Titrationswert der Kontrollösung subtrahiert, und nun lassen sich aus einer Eichkurve die mg% Blutzucker ablesen.

Wir untersuchten auf diese Weise die Wirkung 3 verschiedener Lösungen, nämlich Adrenalin allein, Panthesin bzw. Novo-

cain plus Adrenalin in Form der Originalpräparate und in Form von selbsthergestellten Lösungen. Die erzielten Versuchsresultate sind in den Abbildungen 1—5 zusammengestellt.

Die vergleichende Prüfung des Verhaltens des Blutzuckers nach submucöser und subcutaner Adrenalin-Injektion wurde an 6 Kaninchen vorgenommen, und zwar an je 3 Tieren für jede Verabreichungsart. Die submucöse Injektion erfordert Fesselung des Tieres, und daletztere allein schon zufolge Erregung hyperglykämische Wirkung erzeugen kann, wurden alle Tiere gleich behandelt. Die Untersuchung ist 2 mal durchgeführt und zwar so, dass jene 3 Tiere, welche das erste mal submucös gespritzt wurden, im zweiten Versuch dieselbe Menge Adrenalin subcutan erhielten und die erstmals subcutan behandelten das zweite Mal submucös gespritzt wurden. Die Resultate finden sich in den Abbildungen 1 u. 2. Es handelt sich in beiden Versuchsserien um dieselben Tiere mit derselben Numerierung.

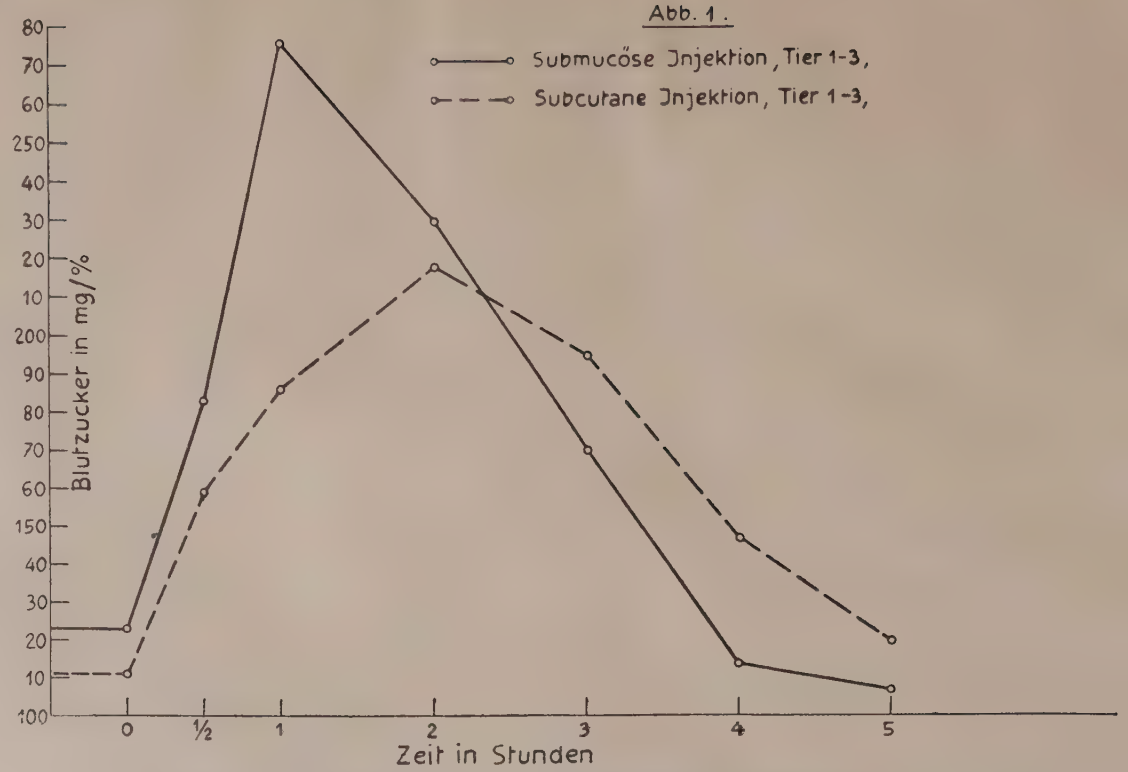
Vergleichen wir nun für unsere Besprechung der Resultate die Mittelwerte der Tiere 1, 2 u. 3 bzw. 4, 5 u. 6 der beiden Abbildungen, d. h. die Werte für subcutane und submucöse Verabreichung derselben Adrenalinmenge, so entgehen wir am besten den Fehlerquellen, die durch die individuelle Reaktion bedingt sind. In der Abb. 1 sind Mittelwerte für beide Applikationsarten der Tiere 1—3, in der Abb. 2 die der Tiere 4—6 graphisch wiedergegeben.

Wir konstatieren, dass die Adrenalinwirkung, gemessen an der Hyperglykaemie, nach submucöser Injektion ins Zahnfleisch, etwas rascher und besonders bei den Tieren 1—3 intensiver ist als nach subcutaner Verabreichung. Das Maximum der Wirkung ist nach submucöser Darreichung grösser und, wie das für den Verlauf der hyperglykämischen Adrenalinwirkung typisch ist, der Abfall der Wirkung rascher als nach subcutaner Darreichung. Wir können auf Grund dieser hyperglykaemischen Kurven auf die Resorption des Adrenalin Rückschlüsse ziehen; sie ist nach submucöser Injektion etwas rascher als nach subcutaner Verabreichung, was aus dem steileren Anstieg, aus dem grösseren Maximum und dem steileren Abfall zu entnehmen ist. Der Gesamtadrenalin-Effekt bzw. die Resorption ist aber für beide Injektionsarten quantitativ recht übereinstimmend, indem nach subcutaner Verabreichung durch

längeren Nachschub von Adrenalin bzw. etwas langsamere Resorption der hyperglykämische Effekt etwas länger anhält und dadurch die geringere Intensität kompensiert wird.

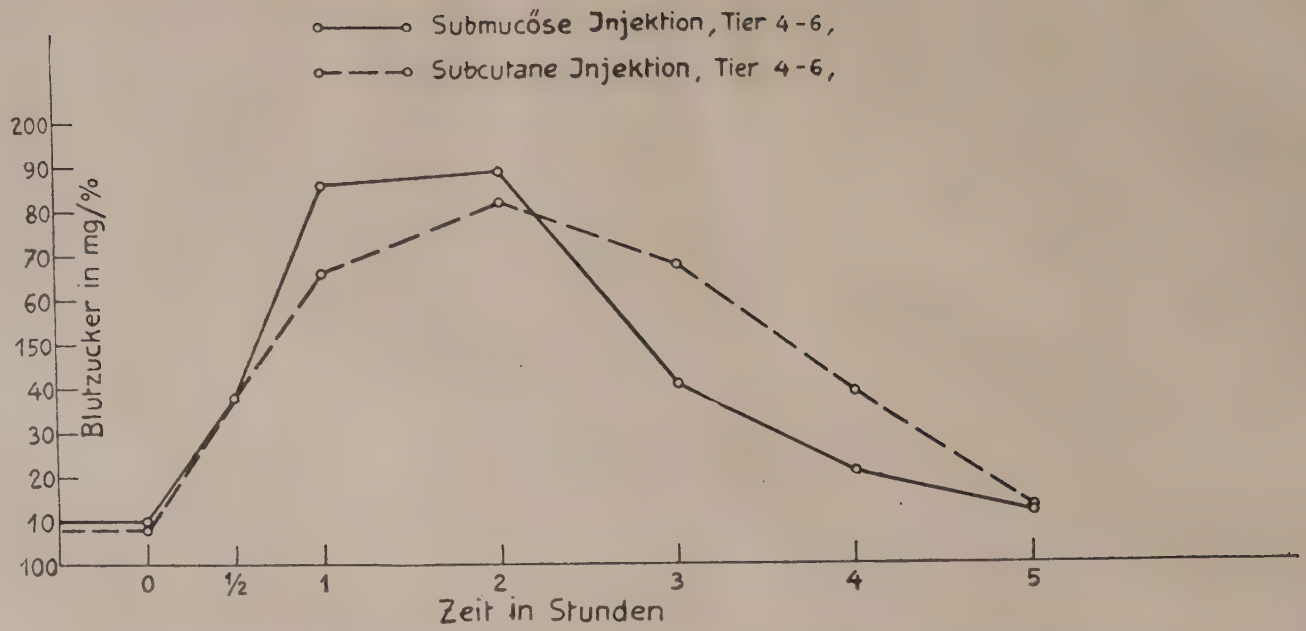
In einer weiteren Versuchsserie erhielten je 3 Tiere die Originalpräparate und zwar in der Menge von 1 ccm Panthesin 1/2 % plus 0,000025 g Adrenalin und 1 ccm Novocain 2% plus 0,00005 g Adrenalin submucös injiziert. Die Abbildung 3 zeigt nun ganz eindeutig dass die Hyperglykaemie in beiden Fällen ungefähr gleich gross ist, trotzdem die Tiere 1—3 in Form des Panthesin nur die Hälfte der Adrenalindosis erhalten haben. Es ist nun zu betonen, dass die Novocain-Ampullen wasserklar waren und keine sichtbare Gelb- bzw. Braunfärbung aufwiesen, wie das bei Adrenalin-Zerstörung eintritt. Die Ursache dieses merkwürdigen Befundes schien uns nicht klar. Es ist an eine Veränderung des Adrenalin zu denken, die ohne Verfärbung einhergeht. Solche Beobachtungen wurden auch schon von klinischer Seite geäussert ohne einen einwandfreien Beweis zu liefern. Ferner wäre es möglich, dass die Adrenalin-Resorption bei gleichzeitiger Verabreichung von Novocain aus unbekannten Gründen nicht so glatt vorsichgeht wie beim Panthesin. Wir führten daher analoge Versuche unter Anwendung von frischen, selbsthergestellten Lösungen von 2% Novocain und 1/2 % Panthesin aus, wobei der Adrenalinzusatz variiert wurde. In der Abbildung 4 sind die hyperglykämischen Werte von 2% Novocain plus 0,00005 g Adrenalin mit jenen von 1/2 % Panthesin plus 0,000025 g Adrenalin verglichen. Es ergibt sich mit Deutlichkeit, dass die doppelte Dosis Adrenalin im Novocain eine wesentlich stärkere Hyperglykämie verursacht. In der Abbildung 5 haben wir schliesslich dieselbe Menge Adrenalin von 0,000025 g in je 1 ccm Novocain 2% und Panthesin 1/2 % je 3 Tieren submucös verabreicht und geradezu quantitative Uebereinstimmung der hyperglykämischen Wirkung in beiden Fällen gefunden. Wir glauben daher mit Recht die in den Versuchen der Abbildung 3 erhobene Diskrepanz für das Originalpräparat Novocain auf eine noch unbekannte Veränderung des Adrenalin in den Ampullen zurückführen zu müssen, welche eine Abnahme der Adrenalin-Wirkung bedingt. Es handelt sich offenbar um eine nicht ideale Stabilisierung des Adrenalin.

Aus dem Vergleich der hyperglykämischen Werte in den



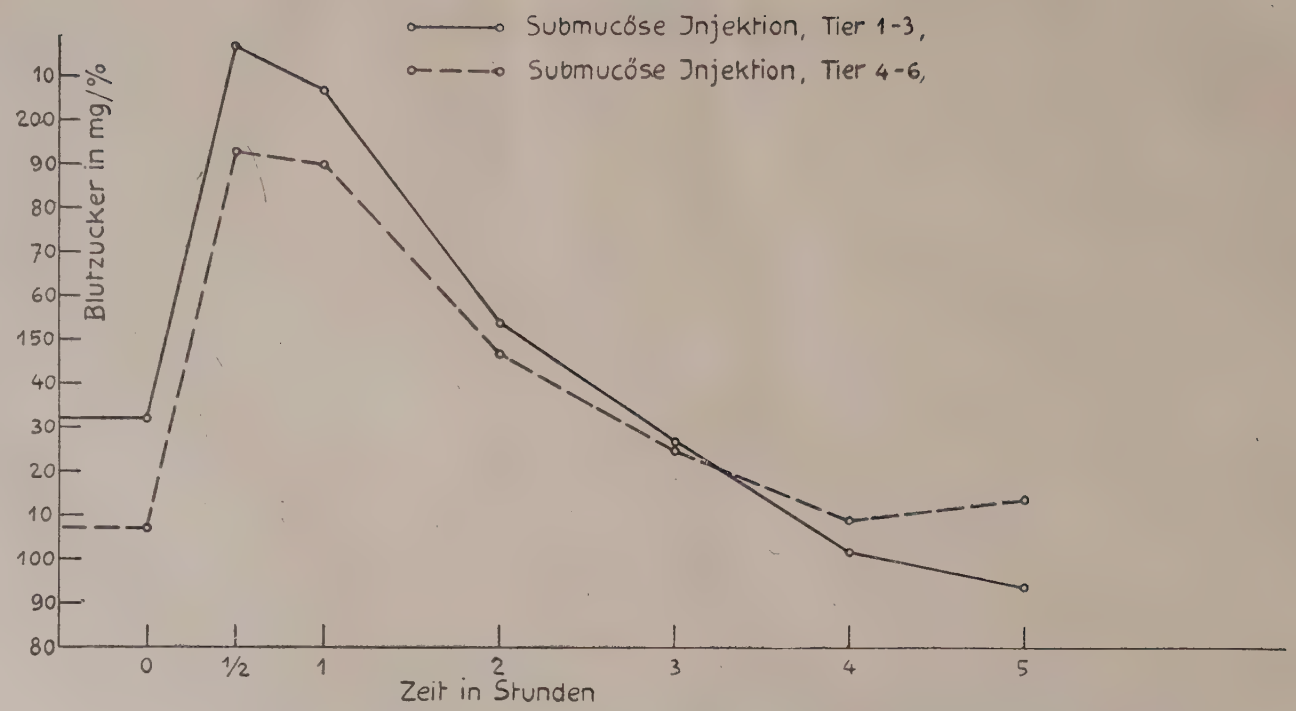
Vergleichende Blutzuckerwerte in mg % nach submucöser (Mundumschlagsfalte) und subcutaner Injektion von Adrenalin 1 ccm 1 : 10.000 bei Kaninchen.

Abb. 2.



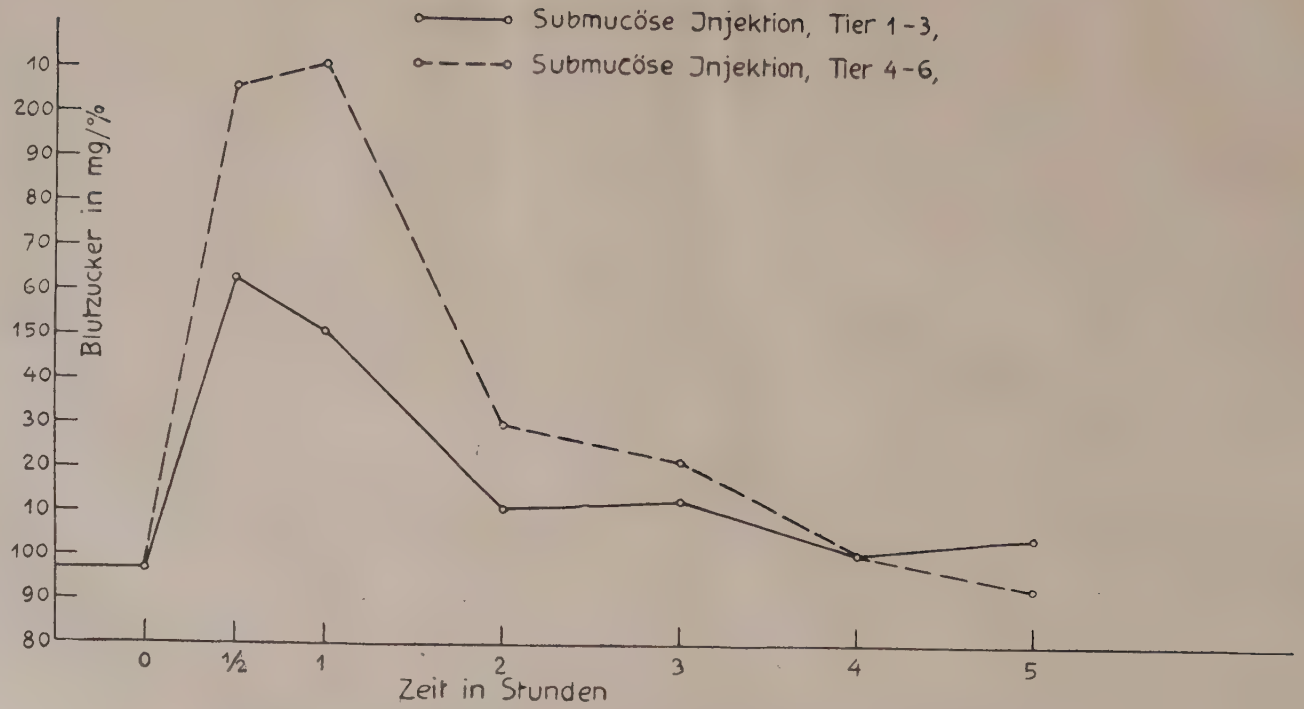
Vergleichende Blutzuckerwerte in mg % nach subcutaner und submucöser (Mundumschlagsfalte) Injektion von Adrenalin (1 ccm 1 : 10.000) bei Kaninchen.

Abb. 3.



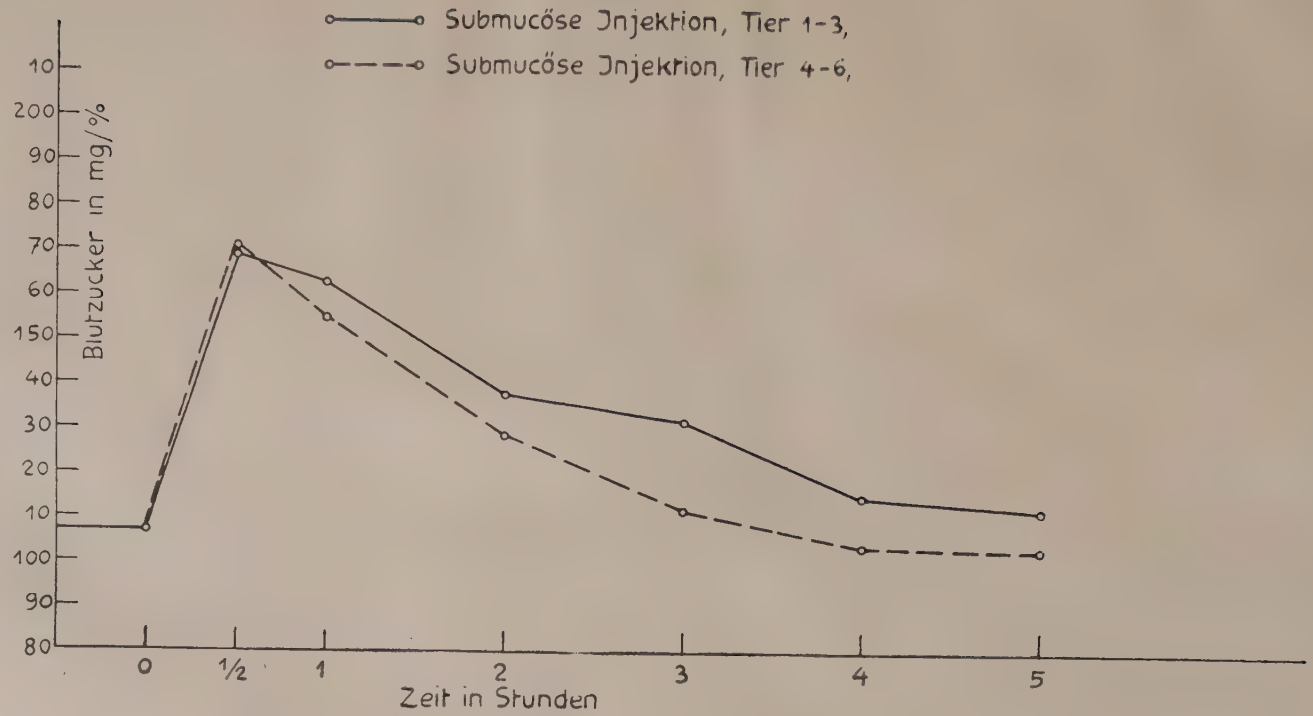
Vergleichende Blutzuckerwerte in mg % nach submucöser (Mundumschlagsfalte) Injektion von 1 ccm Novocain 2% und 1 ccm Panthesin ½% (Originalpräparate) plus Adrenalin bei Kaninchen.

Abb. 4.



Vergleichende Blutzuckerwerte in mg % nach submucöser (Mundumschlagsfalte) Injektion von 1 ccm Panthesin und 1 ccm Novocain plus Adrenalin beim Kaninchen. Frisch bereitete Lösungen von Novocain 2 % und Panthesin ½ % in isotonischer NaCl. - Lösung. Dem Novocain wird 0,00005 g und dem Panthesin 0,000025 g Adrenalin per ccm kurz vor der Injektion zugesetzt.

Abb. 5.



Vergleichende Blutzuckerwerte in mg % nach submucöser (Mundumschlagsfalte) Injektion von Panthesin und Novocain plus Adrenalin beim Kaninchen.
Frisch bereitete Lösungen von Panthesin ½ % und Novocain 2 % in isotonischer NaCl-Lösung. Dem Panthesin und dem Novocain wird 0,000025 g Adrenalin per ccm kurz vor der Injektion zugesetzt.

Versuchen mit Adrenalin allein und mit Adrenalin plus Novocain und Panthesin geht auch hervor, dass die Resorption des Adrenalin, submucös ins Zahnfleisch injiziert, in beiden Fällen quantitativ gleich gross ist.

Unser Versuch eines quantitativen Nachweises der Adrenalin-Resorption bei submucöser Verabreichung ins Zahnfleisch hat zu einem ganz klaren Resultat geführt. Die Resorption ist mindestens so gross wie bei subcutaner Verabreichung, ja sie ist eher etwas rascher als bei letzterer. Diese Erkenntnis gibt uns auch einen eindeutigen Anhaltspunkt für die in der praktisch-therapeutischen Anwendung nicht so selten beobachteten Nebenerscheinungen von Seite des Kreislaufsystems. Die Hyperglykämie ist nur das zuverlässigste quantitative Kriterium für den Nachweis stattgehabter Adrenalin-Resorption, aber es ist ganz klar, dass dieses im Blute im Ueberschuss kreisende Adrenalin je nach der individuellen Bereitschaft des Patienten, insbesondere am Kreislauf die verschiedenartigsten Störungen hervorrufen kann: Herzklopfen, Bangigkeit, Nausea, ja event. Ohnmacht. Wie bei den Versuchen über die durch Adrenalin erzeugten Nebenerscheinungen lokaler Natur, so werden wir auch auf grund unserer Versuche über die Resorption des submucös verabreichten Adrenalin und dessen allgemeine Auswirkung im Organismus den praktisch-therapeutisch sehr wichtigen Schluss ziehen müssen, dass die Adrenalinmenge bei der stomatologischen Anwendung von Lokalanästhetika auf ein Minimum zu reduzieren ist.

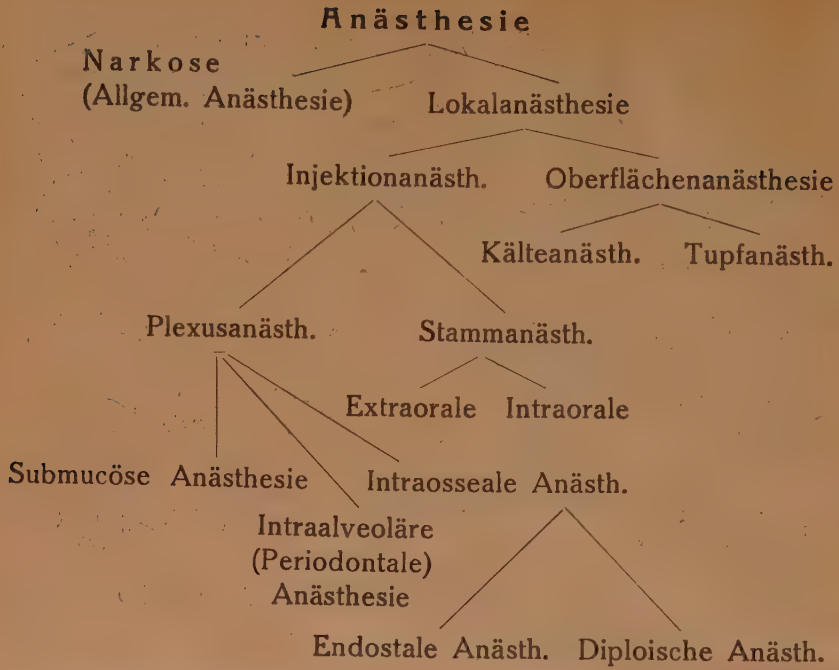
II. KLINISCHER TEIL.

Der zweite Teil meiner Arbeit behandelt die klinischen Untersuchungen über Lokalanästhetika in Bezug auf qualitative und quantitative Wirkungsweise nämlich Raschheit, Intensität und Dauer der Anästhesie, sowie ihre lokale und allgemeine Verträglichkeit.

Vorerst einige Worte über das Wesen und die Methoden der Lokalanästhesie unter besonderer Berücksichtigung der endostalen Verabreichung. Bei der allgemeinen Betäubung oder Narkose, sei es durch Gasinhalation oder durch Einführung in flüssiger Form in den Körper, wird künstlich ein Zustand herbeigeführt, in welchem die animalen Funktionen, besonders das Bewusstsein und das Empfindungsvermögen soweit ausgeschaltet sind, dass nur die vegetativen Funktionen, speziell Atmung und Herztätigkeit, weiterbestehen. Die Lokalanästhesie hingegen wirkt nur örtlich. Von einem lokal betäubenden Mittel verlangen wir, dass es wenn irgend möglich nur am Orte seiner Anwendung die Nerventätigkeit ausser Funktion setzt, aber nicht über das Anwendungsgebiet hinaus in nennenswerter Menge in den übrigen Körper und besonders in das Gehirn gelangt. Es ist die Aufgabe der örtlichen Betäubung, die sensiblen Nervenendigungen direkt unempfindlich zu machen, oder aber die Leitungsfähigkeit der Nerven, welche die Erregung der sensiblen Nervenendigungen der Zentrale übermitteln an einer Stelle, die zwischen Nervenendigung und Zentrale gelegen ist, zu unterbrechen. Wir sprechen daher von einer terminalen oder Plexus-Anästhesie und einer Stamm- oder Leitungsanästhesie. Die Leitungsanästhesie erreicht die Unterbrechung der sensiblen Leitung ausserhalb des Operationsgebietes entweder durch endoneurale Injektion in die freigelegten, versorgenden Nervenstämme selbst, oder durch perineurale Injektion in ihrer Umgebung. Bringt man die anästhesierende Lösung auch nur in geringer Menge unter die fibröse Nervenscheide zwischen die Fibrillenbündel eines Nervenstammes, so tritt die Leitungsunterbrechung sogleich ein. Die endoneurale Methode nützt damit auf engbegrenzten Gebieten die Wirksamkeit des Anästhetikums am vollkommensten aus. Die perineurale Injektion infiltriert das Gewebe um den Nervenstamm herum; dabei kommt

die Leitungsunterbrechung nicht sofort zustande, sondern tritt nach etwa 5—20 Minuten ein, und zwar um so langsamer und erst mit umso stärkeren Lösungen, je dicker die Scheiden sind, welche die betreffenden Nervenfasern schützen. Da aber die perineurale Methode örtlich beschränkt mit geringen Lösungsmengen auskommen kann, so besteht auch bei stärkeren Konzentrationen nur geringe Vergiftungsgefahr. Die Begriffe der Leitungsanästhesie und der terminalen Anästhesie werden manchmal nicht streng von einander unterschieden werden können, denn streng genommen ist jede Injektionsanästhesie auch eine Leitungsanästhesie, weil bei derselben nicht nur die Nervenendigungen, sondern ebenso die feinen Nervenfasern, die von diesen Nervenendigungen zentripetalwärts gehen, durch dass Anästhetikum in ihrer Leitungsfähigkeit gehemmt oder ganz ausgeschaltet werden. Auch bei der Oberflächenanästhesie der Schleimhäute oder der Kälteanästhesie der äusseren Haut wird es so sein, dass bei der ersteren durch Diffusion die betäubende Flüssigkeit nicht nur an die Nervenendigungen, sondern auch an feine Nervenfäserchen herantritt, die auch bei der Kälteanästhesie durch die Wärme entziehende Wirkung des betreffenden Mittels nicht nur die Vater-Pacini Körperchen, sondern auch deren zugehörigen Nervenfäserchen leitungsunfähig gemacht werden. Auch bei der endostalen Anästhesierungsmethode, welche zu der Plexus- oder terminalen Anästhesie gehört, vermischen sich die strengen Unterschiede zwischen Terminal- und Leitungsanästhesie; denn wir wissen, dass bei dieser Methode das Anästhetikum in die Tiefe diffundiert und hier gelegene Organe, wie z. B. im Unterkiefer den Nervus alveolaris inferior erreicht, sodass sehr häufig auch eine Leitungsanästhesie für die mesial gelegenen Zähne zustande kommt.

Zu der örtlichen Betäubung können verschiedene Methoden verwendet werden, die wiederum nach dem Orte, an welchem die betäubende Lösung am Nerven angreift, oder nach dem verwendeten Material (z. B. Kälteanästhesie) benannt werden. Wir können also für die Lokalanästhesie unter besonderer Berücksichtigung der Stomatologie folgendes Schema aufstellen:



Es gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit, die Technik der verschiedenen Methoden zu beschreiben, aber eine Methode und zwar die wenig von den Zahnärzten geübte endostale Anästhesie möchte ich näher erörtern. Wie wir wissen, wird das Anästhetikum bei der endostalen Methode durch Knochenporen im Knochenseptum (Abb. 6) in die Spongiosa injiziert, um auf dem direkten Wege die Markräume mit den in ihnen gelegenen Nerven und Gefässbahnen zu infiltrieren. Dies geschieht am besten in der Gegend der distalen Interdentalpapille (Abb. 7). *Schmutziger* verwechselt in seiner Habilitationsschrift „Ueber intraosseale und endostale Anästhesie der Kieferknochen", Zürich 1933, die beiden Begriffe „endostale und intraalveoläre (periodontale) Injektion" und schreibt: „Die Nadel gelangt bei der endostalen Methode entweder in eine Knochenpore des Septums oder aber in den Raum zwischen Wurzel und Alveole". Diese Beschreibung der Technik dieser wertvollen Methode stimmt nicht und bringt Unklarheit in diese Frage. Es kommt selbstverständlich vor, dass beim Einstich der Nadel in das Knochenseptum das Anästhetikum zu gleicher Zeit in Spongiosa und in den Perio-

Abb. 6.

Abb. 7.

dontalraum difundiert. Der Ort der Injektion aber bzw. des Nadelstiches bei endostaler Injektion muss immer streng an das Alveolarseptum begrenzt bleiben. Wenn wir durch solche Poren oder Durchlässe im Alveolarseptum unter Druck injizieren, gelangt das Anästhetikum in die Spongiosa und dringt (Abb. 8), da es approximal, lingual bzw. palatinal und buccalwärts an den Alveolarwandungen und im Unterkiefer der Lamina interna und externa Widerstand findet, in die Tiefe. So gelangt die anästhesierende Flüssigkeit zum Canalis mandibularis und umspült den Nervus mandibularis und anästhesiert ihn und die von ihm ausgehenden, zum Foramen apicale und zur Wurzelhaut des betreffenden Zahnes ziehenden Fasern. Der Durchtritt der Flüssigkeit zum Canalis mandibularis wird dadurch erleichtert, dass die Decke des Canalis mandibularis sehr porös ist, da sie einer Menge von Gefässen bzw. Nervensträngen zur Pulpa, zum Periodontium und zu den Knochen Durchlass gewähren muss. Bei dieser Methode der Anästhesie erleben wir sehr häufig eine Betäubung der mesial gelegenen Zonen, die bei einer lege artis ausgeführten Mandibularanästhesie ausbleibt. Die Einbringung dieser Lösungen muss wie vorhin schon erwähnt wurde unter Druck erfolgen. Bei jüngeren Individuen ist der Druck, der angewandt werden muss, geringer als bei älteren Patienten, bei denen die Foramina auf dem Kieferkamme nicht mehr so weit und durchlässig sind; auch die Oeffnungen zwischen den einzelnen Knochenzellen und der Spongiosa sind feiner und nicht mehr so zahlreich. Bei vollkommen geschlossener Zahnreihe gelingt die Anästhesie leichter als wenn schon durch Extraktion der daneben distal stehende Zahn verloren gegangen ist. Durch die Vernarbungen und das Zusammenrücken der Zähne sind die Durchlässe auf der approximalen Fläche seltener geworden und eine Anästhesierung gelingt dann nur, wenn wir hart distal hinter dem zu anästhesierenden Zahn einstechen.

Die endostale Methode ist technisch leichter als die Mandibularanästhesie auszuführen und versetzt uns in einer Reihe von Fällen in die Lage, die Leitungsanästhesie zu vermeiden. Die Technik der intraalveolären Injektion nach *Chompret*, welche unseres Erachtens nur bei erweitertem Periodontalraum mit Erfolg ausführbar ist, ist äusserst klar. Die Nadel gelangt bei dieser Methode zwischen Zahn und Alveole,

also ins Periodont. (Abb. 9). Darum wäre es also richtig, sie als periodontale Anästhesie zu bezeichnen. Diese Auseinanderhaltung der beiden Methoden habe ich darum in dieser Arbeit ausdrücklich betont, weil die endostale Methode sich in der chirurgisch-poliklinischen Abteilung des Basler zahnärztlichen Instituts vollkommen bewährt hat. Man benützt sie bei uns seit 10 Jahren und hat bis heute noch nach keiner einzigen endostalen Injektion irgendwelche Nebenerscheinungen oder Infektionen gesehen. Bei 300 endostalen Anästhesien, welche ich im letzten Jahre gemacht habe, konnte ich nicht die Ansicht *Schmuzigers* bestätigen, der wegen der bestehenden schweren Infektionsgefahr sogar vor der endostalen Anästhesie warnt.

Die Vorzüge der endostalen Anästhesie, die wir dem Skandinavier *Welin* verdanken, liegen darin, dass die vollständige Unempfindlichkeit fast unmittelbar nach Beendigung der sehr langsam vorgenommenen Injektion stattfindet, ferner dass bei dieser direkten Markanästhesie eine erheblich geringere Lösungsmenge und eine geringere Konzentration derselben in Frage kommt. Die Methode vermag sehr oft die Stammanästhesie am Nervus alveolaris inferior zu ersetzen und bei kürzerer Wartezeit, kleinerer Menge ($^1/_2$ ccm) und Konzentration des Anästhetikums eine vollständig zuverlässige und tadellose Anästhesie zu erzeugen. Die endostale Methode ist in der Kinderpraxis die wertvollste, da der Knochen bei Kindern weicher und das Einstossen der Nadel in die Spongiosa niemals mit Schwierigkeiten verbunden ist. Die endostale Anästhesie wurde seinerzeit heftig angefochten, weil sie nicht immer gelang und man im Anschluss an die auftretende Anämie unangenehme Folgeerscheinungen befürchtete. Sie ist dadurch fast in Vergessenheit geraten. Unsere gleichmässig guten Resultate, welche in dieser Arbeit noch genau beschrieben werden, und die ohne irgendwelche Nebenerscheinungen verliefen, geben das Recht, die endostale Methode in der Form, wie sie oben aufgeführt und wie sie bei uns seit 10 Jahren in Anwendung ist, als durchaus brauchbar zu bezeichnen. Ueber das Instrumentarium für diese Methode wird später noch berichtet.

In den klinischen Versuchen gelangten im Gegensatz zur experimentellen Prüfung nicht nur 2, sondern 3 Anästhetika zur Anwendung:

Abb. 8.

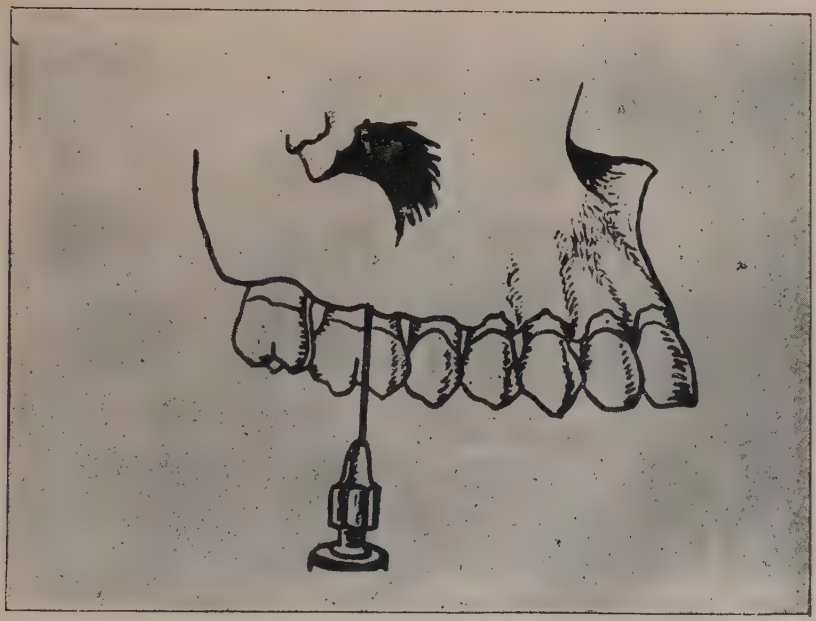


Abb. 9.

a) Novocain 2% Original-Lösung „E" von der I. G. Farbenindustrie.
b) Atoxicocain 2% von der Chem. Fabr. vorm. B. Siegfried A. G. Zofingen.
c) Panthesin 1/2 und 1% von der Chem. Fabr. vorm. Sandoz Basel.

Zur besseren Orientierung geben wir noch die genaue Zusammensetzung der Anästhetika an:

Novocain	Atoxicocain	Panthesin
Novocain 0,02 g	Atoxicocain 0,02 g	Panthesin Methansulf.
Suprarenin 0,00005 g	Adrenalin 0,00005 g	0,005 u. 0,01 g
Natr. Chlor. 0,002 g	Natr. Chlor. 0,009 g	Adrenalin 0,000025 g
Kal. Sulfur. 0,004 g	Aqua dest. ad 1 ccm	Natr. Chlor. 0,007 g
Aqua dest. ad 1 ccm		Natr. Acetonbisulfit 0,0004 g
		Aqua bidest. ad 1 ccm

Ueber das Novocain bleibt uns nicht viel zu sagen, denn das Mittel ist schon seit 30 Jahren bekannt und es wurde schon viel daruber geschrieben. Atoxicocain ist ein dem Novocain chemisch identischer Körper: para-Aminobenzoyldiäthylaminoaethanol. Das dritte Präparat, welches zu den klinischen Untersuchungen benützt wurde, ist das Panthesin, chemisch N-Diäthylleucinolester der p-Aminobenzoesäure (Beschreibung siehe oben). Die Giftigkeitswerte von Panthesin wurden beim Frosch, Meerschweinchen, Kaninchen und bei der Maus ermittelt und mit jenen des Novocain verglichen. (Ueber Atoxicocain fehlen vergleichende Daten). Die Toxizität beträgt für Panthesin beim Frosch das 1,5 fache, bei der Maus das 2,5 fache, beim Meerschweinchen das 2,7 fache, beim Kaninchen das 2 fache des Novocain bei subcutaner Verabreichung; das 2,5 fache bzw. 2 fache beim Meerschweinchen bzw. Kaninchen bei intravenöser Verabreichung (Rothlin).

Es entsteht nun die Frage, inwieweit diese vergleichenden Zahlen für die praktisch-therapeutische Verwendung von Bedeutung sind. Massgebend sind dafür die in der Praxis notwendigen Konzentrationen. Auf Grund ausgedehnter klinischer Erfahrungen beträgt die therapeutisch notwendige Konzentration von Panthesin in dem Indikationsgebiet der Stomatologie 0,5% bis höchstens 1%. Wie wir klinisch nachweisen konnten, erzielt man mit einer 1/2% igen Panthesinlösung einen bessern Effekt als mit Novocain oder Atoxicocain 2%. Der

Vergleich der Toxizität mit der therapeutischen Konzentration von Panthesin und Novocain (die Toxizität von Panthesin wird als 2,5 mal grösser angenommen als jene von Novocain) besagt, dass 1/2 % Panthesin, 1,25 % Novocain und 1 % Panthesin, 2,5 % Novocain entsprechen würde. In der Praxis werden aber von Novocain 2 bzw. 4 %ige Lösungen erfordert. Wir konnten beobachten, dass 1/2 bzw. 1 % Panthesin raschere und intensivere Anästhesie erzeugte als 2 bzw. 4 %ige Novocainlösungen. Unser Vergleich erklärt ferner auch die praktische Erfahrung, dass Panthesin ausserdem besser ertragen wird bzw. sich weniger toxisch erweist als das Novocain.

Bei der Beurteilung der Giftigkeit dieser Lokalanästhetika dürfen wir nicht nur das Novocain bzw. Panthesin berücksichtigen, denn die in der Praxis angewandten Lösungen enthalten auch Adrenalin, welches bisher jedem Lokalanästhetikum mit Ausnahme des Cocain zur Steigerung der Wirkung zugesetzt werden muss. Aus der Zusammensetzung der Präparate ergibt sich, dass die Panthesin-Ampullen nur die Hälfte des Adrenalingehaltes der Novocain-Ampullen aufweisen, und zwar, wie wir zeigen konnten, ohne jede Einbusse an anästhetischer Wirkung. Das muss ohne Zweifel als Vorteil bewertet werden; denn unsere tierexperimentellen Beobachtungen zeigten, dass die lokalen und allgemeinen Nebenerscheinungen vorwiegend auf den Adrenalingehalt zurückzuführen sind, was auch vom klinischen Gesichtspunkte aus zutreffen dürfte. Die Schädigungen, bzw. Störungen, welche durch zu hohen Adrenalingehalt hervorgerufen werden, kann man einteilen

a) in die örtlichen und

b) in die allgemeinen Störungen.

Klinisch zeigen sich die örtlichen Störungen als Nachschmerzen, welche die Amerikaner als „dry socket", trockene Alveole, nennen. Durch zu grossen Adrenalinzusatz unterbleibt die Ausfüllung der Extraktionswunde mit Blut, die Alveolenwände sind grau und leblos, von einem schmierigen Belag dünn bedeckt, sodass die Infektion Zeit hat, über dieses geschädigte Gewebe Macht zu gewinnen. Die durch das Adrenalin bewirkte Unterbrechung des Gewebsstoffwechsels soll nur kurz und oberflächlich sein, um nicht Gewebsacidose hervorzurufen. Bei Panthesin-Injektionen haben wir beobachtet, dass die Anämie während einer halben Stunde vollständig ist und

nach dieser Zeit das Gewebe wieder normal durchblutet wird. Ueber die Vorteile des Eintritts dieser Durchblutung ist man sich heute in der modernen Chirurgie einig, sie hat als oberstes Prinzip gegen Infektionsgefahr bei der Wundbehandlung das „Ausblutenlassen" anerkannt. Wir wissen, dass die Blutung eingedrungene Keime fortspült, ferner, dass mit Blutgefässen reichlich versehene Körpergebiete auch besonders günstige Heilungsbedingungen bieten.

Viel wichtiger aber als die örtlichen Störungen, verursacht durch zu grossen Adrenalingehalt, sind die dabei entstandenen allgemeinen Sensationen, welche unter Umständen das Leben unserer Patienten bedrohen können. Erstens wissen wir, dass die unangenehmen Erscheinungen wie Uebelkeit, Schwäche, Zittern und sogar eigentlicher Kollaps auch bei Patienten, die keine organische Erkrankung haben, durch Adrenalin ausgelöst werden können. Dann kommen die Patienten meist mit erhöhter psychischer und vegetativer Bereitschaft: Angst, erhöhter Blutdruck und beschleunigter Puls zur zahnärztlichen Behandlung. Je grössere Dosen Adrenalin wir zur Anästhesie gebrauchen, desto häufiger werden bei den psychisch erregten Patienten die genannten Symptome auftreten. Noch gefährlicher ist diese Adrenalinwirkung bei Patienten, die ein organisches Leiden haben. Hier kann das Adrenalin lebensgefährlich sein. Bei Herzkranken, Diabetikern, bei schwangeren Frauen, bei Basedow, Arteriosklerose, Anämie usw. kann eine Injektion mit zu hohem Adrenalingehalt zu letalem Ausgang führen.

Wenn wir uns vergegenwärtigen, wie schädlich und gefährlich der zu grosse Adrenalinzusatz sein kann, so ist es unsere Pflicht, ein Anästhetikum zu verwenden, das bei kleinstem Adrenalinzusatz eine vollkommene Anästhesie erzeugt.

Die Zugabe von Natrium-Acetonbisulfit gibt dem Panthesinpräparat eine sichere Haltbarkeit. Im Jahre 1923 stellte sich ein französischer Chemiker, Marc *Bridel* (Journal de pharmacie et de chimie, tome 27, p. 166, 1923) zur Aufgabe, haltbare, farblose Lösungen verschiedener Alkaloide herzustellen. Er benützte Novocain mit Zusatz von Nebennierenpraparaten. Er betonte, dass durch Oxydation der gelösten Substanzen starke Gifte entstehen können, und dass die Chirurgen, die mit anästhesierenden Präparaten arbeiten „désiraient tous avoir

des solutions incolores". Durch seine Versuche ist er zum Schlusse gekommen, dass Natriumbisulfit in einer Zugabe von 1—3‰ die Oxydation verhindert, indem ein Teil des Salzes sich mit dem Sauerstoff der Luft und der Lösung zu Sulfat umsetzt. Er wies auch nach, dass solche Lösungen im Stande sind, eine Sterilisation von 110° zu ertragen, ohne dass ihre physiologischen Eigenschaften hierbei verändert werden. Sie bewahren ihr lokalanästhesierendes Vermögen und bleiben unbegrenzt haltbar, ohne sich zu verfärben. *Müller* schreibt: „Die Haltbarkeit der Panthesinlösung ist praktisch unbegrenzt, wie folgender Versuch beweist: einige von der Fabrik erhaltenen Ampullen wurden über vier Monate vor dem Fenster an Wind und Wetter gehalten, wobei auf dem Sandsteinfenstersims Temperaturen bis 42 Grad bei Sonnenschein gemessen wurden. Nach dieser Zeit waren die Lösungen weder irgendwie verfärbt noch war eine Zersetzung eingetreten".

Unsere Injektionen an Patienten haben wir mit Glasspritzen ausgeführt, die als „Hardospritzen" in den Handel kommen. Diese Hardospritze besteht gänzlich aus Glas bis auf ein kleines, etwa 1½ cm bis 1 cm langes, in das Zylinderende eingeschmolzenes Ausführungsröhrchen zum Anschrauben der Kanüle. Der Glaskolben ist nicht hohl, sondern voll, daher auch bruchfest. Der grösste Vorteil dieser Hardospritze ist, dass man sie leicht sterilisieren kann. Die für endostale Technik montierte Spritze hat eine gewöhnliche Kanüle № 17, 23 mm lang; sie wird nur in einen Langkonus eingespannt, der die Nadel umschliesst und die Spritze nur auf 3 mm freilässt. Dies ist notwendig, damit die Spitze widerstandsfähig bleibt und sich beim Einstehen in den Knochen nicht verbiegt bzw. nicht abbricht. Für poliklinische Zwecke hat sich die 30 ccm enthaltende Panthesinflasche, als sehr praktisch erwiesen. Es handelt sich um eine Art Grossampulle, die mit einer Gummikappe steril verschlossen ist, in Analogie zu der bekannten Insulin-Ampulle. Der Inhalt der Flasche bleibt auch bei mehrmaliger Entnahme steril, was durch die bakteriologischen Untersuchungen von *Gruppe*, *Beck* und anderen Autoren bestätigt wurde.

Die klinischen Untersuchungsergebnisse wurden im Tabellenform zusammengestellt, sind aber für den Druck im Text zusammengefasst worden. Für die Plexusanästhesie haben wir

die 3 Anästhetika, das Atoxicocain, das $^1/_2$ %ige Panthesin und das Novocain je bei 20 Patienten benützt. 51 mal für gewöhnliche Extraktionen und in 7 Fällen zur Ausmeisselung im Oberkiefer, und je 1 mal für Gingivektomie und Lippenbändchen-operation.

Wie wir aus den Versuchen ersehen könnten, eignen sich alle drei Anästhetika für die Plexus-Anästhesie. Nur, wie wir schon bei dieser gewöhnlichen Art der Anästhesie gesehen haben, ist die Anämie bei Atoxicocain ziemlich schwach, bei Novocain und bei Panthesin gut. Die Wartezeit beim Atoxicocain ist länger als beim Novocain. Am kürzesten ist sie bei Panthesin, wo wir die Wartezeit für Plexus-Anästhesie auf 5 Minuten reduzieren konnten. Mit $^1/_2$ % Panthesin für Plexus-Anästhesie können wir immer mit 1 bis höchstens $1\,^1/_2$ ccm Lösung vollständig schmerzlos extrahieren. Bei Atoxicocain und Novocain ist es uns nie gelungen, mit einem ccm Lösung gute und tiefe Betäubung zu erzeugen. Wir mussten immer 2 ccm Lösung pro Zahn injizieren. In der Poliklinik des Basler Zahnärztlichen Instituts wurde die Plexus-Anästhesie fast ausschliesslich nur für den Oberkiefer verwendet, da sie sich unseres Erachtens für den Unterkiefer nicht so gut eignet. Für Plexus-Anästhesie haben wir das Panthesin nur in $^1/_2$ %iger Lösung benützt, da es in dieser kleinen Konzentration vollständig ausreicht.

Zur Leitungsanästhesie gelangten 3 bzw. 4 Lokalanästhetika, das $^1/_2$ und 1 %ige Panthesin, das Atoxococain und das Novocain. Wir haben das Atoxicocain 42 Patienten eingespritzt in 32 Fällen für Extraktionen, in 6 Fällen für Ausmeisselung, 3 mal für Wurzelspitzenresektion und 1 Mal für Zystenoperation. Das Novocain haben wir 63 Patienten injiziert, und zwar in 39 Fällen zur Extraktion, in 9 Fällen zur Ausmeisselung, 5 mal für Wurzelspitzenresektion, 4 mal für Zystenoperation, je 1 mal für Operation eines Unterkieferfibroms, für Gingivektomie, für Lippenbändchenoperation, je 2 mal für Ausmeisselung eines retinierten Weisheitszahnes und eines retinierten Eckzahnes. Das 1 %ige Panthesin haben wir 60 Patienten einverleibt. 32 Patienten für Extraktion, 9 mal für Ausmeisselung, je 4 mal für Wurzelspitzenresektion und Zystenoperation, 2 mal für Oberkieferhöhlenoperation nach Luc-Caldwell, 2 mal für Epulisoperation, 2 mal für Cieszynski-

Neumann'sche Operation, und je 1 mal bei Unterkieferbruchoperation, Ausmeisselung eines retinierten Weisheitszahnes, Ranulaoperation und retinierten Eckzahnoperation. Das $^1/_2$%ige Panthesin wurde 42 mal injiziert, 25 mal für Extraktionen, 6 mal für Ausmeisselung, 5 mal für Wurzelspitzenresektion, 3 mal für Zystenoperation, je 1 mal bei Ranulaoperation, Fibroosteom-Operation im Oberkiefer und Operation eines retinierten Eckzahnes.

Die Vorteile des Panthesins, besonders des 1%igen, lassen sich aus diesen Erfahrungen über Leitungsanästhesie leicht ersehen. Wir brauchen pro Operation, wie Wurzelspitzenresektion, Zystenoperation, Ausmeisselung, nicht mehr als $1^1/_2$ bis höchstens 2 ccm und können ruhig ohne Blutung und ohne jegliche Schmerzangabe der Patienten arbeiten. Zwei Operationen der Highmorshöhle, Ranula-Operationen und kleine Tumoren-Operationen liessen sich ohne weiteres mit kleinen Mengen von 1%igem Panthesin durchführen. Die Wirkung war immer ausgezeichnet, ohne jegliche Blutungen, Nachschmerzen und Komplikationen. Das $^1/_2$%ige Panthesin eignet sich auch gut für mund-chirurgische Eingriffe, aber bei $^1/_2$% brauchen wir schon mehr Lösung und längere Wartezeit. Das Atoxicocain hat sich für grössere Eingriffe nicht bewährt. Die Anämie des Operationsgebietes ist nicht vollständig, die Tiefenwirkung bei Ausmeisselungen, besonders im Unterkiefer, war nie tadellos. Das Novocain hat anästhetisch gewirkt, aber die Blutleere war auch nicht vollkommen. Wir mussten dafür grössere Mengen Lösung und längere Wartezeit in Anspruch nehmen. Was die Dauer der Anästhesie anbelangt, so beträgt sie bei Panthesin nach den genauen Angaben der Patienten durchschnittlich 3—4 Std. Dieser langen Dauer entspricht die Tatsache, dass Nachschmerzen viel seltener auftraten (ein Beweis dafür, dass die lange Anästhesiedauer die Zeit des Wundschmerzes in sich einschliesst) als bei Novocain, wo die Dauer der Schmerzlosigkeit nur höchstens eine Stunde beträgt, die Anämie aber eine bis zwei Stunden anhält, wie wir immer konstatieren konnten. Bei kleinerer Adrenalinzugabe zu Panthesin, wo wir normale Nachblutung der Wunde, aber längere Dauer der Schmerzlosigkeit haben, und bei doppelter Zugabe von Adrenalin bei Novocain (und grösserer Menge der gesamten anästhesierenden Flüssigkeit), wo wir anhaltende

Anämie, aber viel kürzere Anästhesiedauer erhalten, ist uns das Wesen der Nachschmerzen nach Novocain und das Ausbleiben derselben nach Panthesin-Injektionen klar. Das Atoxicocain verursacht, wie schon oben erwähnt, keine gute Anämie, und die Dauer der Anästhesie beträgt höchstens 1/2 Stunde. Darum eignet sich dieses Mittel unserer Meinung nach nur für gewöhnliche Extraktionen, nicht aber für grössere chirurgische Eingriffe, bei welchen eine gute Anämie und zuverlässige und tiefe Anästhesie unbedingt notwendig sind. Allgemeine Störungen während oder nach den Eingriffen haben wir bei Panthesin nie gesehen, wohl aber einige Male bei Atoxicocain und Novocain, welche sich in Schwächeanfällen, Ohnmachten und sogar zweimal als richtige Kollapse geäussert haben. Wir glauben auf Grund unserer experimentellen Versuche, die Ursache vorwiegend im erhöhten Adrenalingehalt suchen zu müssen.

Für die Endostal-Anästhesie haben wir auch alle 4 bzw. 3 Anästhetika benützt. Wir haben diese Technik der Anästhesie nur für Extraktionen angewendet, am meisten für untere Mahlzähne, und zwar das Atoxicocain 42 mal, das Novocain 62 mal, das 1%ige Panthesin 83 mal und das 1/2%ige Panthesin 44 mal.

In Versuchen mit endostaler Technik mussten wir von 2% Atoxicocain 1 1/2% ccm, von 2% Novocain 1 ccm und von 1% Panthesin 1/2 ccm und von 1/2% 3/4 bis 1 ccm pro Zahnextraktion nehmen. Die Wartezeit war am kleinsten bei Panthesin 1%, wo wir 1—2 Minuten nach der Einspritzung gezogen haben unter vollkommener Schmerzlosigkeit; die anderen Anästhetika brauchen bis 5 Min., um gut zu wirken. Dabei haben wir wieder die weniger tief greifende Wirksamkeit besonders des Atoxicocains und reichliche Blutung beobachtet. Die Vorteile des 1% Panthesin für die endostale Technik sind ohne weiteres klar. Mit dieser Technik der Anästhesie haben wir meistens bei Wurzelresten und unteren Molaren Extraktionen ausgeführt. Die Resultate nach der endostalen Technik haben uns völlig befriedigt, da wir damit bei kleinster Flüssigkeitsmenge vollkommene Schmerzlosigkeit erzielten.

Unsere experimentellen und klinischen Untersuchungen geben Anlass zu folgenden Ueberlegungen und Schlussfolgerungen.

Bei schweren Extraktionen und Mundoperationen, wo krankhaft verändertes Gewebe (Entzündung etc.) vorliegt, spielt der Grad der Konzentration des Anästhetikums u. dessen Menge eine ganz erhebliche Rolle. Denn es ist absolut kontraindiziert, in jenen Fällen, bei denen die Heilung und Wiederherstellung des normalen Stoffwechsels an sich schon gestört ist, die geschwächte Heilnungstendenz durch grosse Mengen eines stark konzentrierten Lokalanästhetikums zu erschweren. Wir wissen, dass durch grosse Flüssigkeitsmengen, injiziert in straffes Gewebe wie Zahnfleisch, histologische Gewebsverletzungen mechanischer Natur, unerwünschte Kompression von Nervenelementen entstehen, was zu störenden Nebenerscheinungen während der Operation führt und auch die Heilung verzögert. Die Möglichkeit der Reduktion der Injektionsmenge auf ein Minimum bietet das Panthesin und zwar ohne jede Einbusse an Vollständigkeit, Tiefe und Dauer der Anästhesie. Wir konnten im Gegenteil zeigen, dass mit den kleinsten Panthesinmengen der 0,5 — 1 %igen Lösung nicht nur die Anästhesie tadellos war, sondern dass unter diesen Umständen auch keine Nebenerscheinungen lokaler oder allgemeiner Art eintraten.

Eine grosse Bedeutung kommt der Adrenalin-Menge zu, sowohl was die lokalen und allgemeinen Nebenerscheinungen als die Wundheilung anbelangt. Es ist eine Erfahrungstatsache, dass adrenalinarme Lösungen von den Patienten selbst in grösseren Mengen bezüglich Kollapserscheinungen und Nachschmerzen wesentlich besser ertragen werden als kleinere Mengen von Lösungen mit konzentrierterem Adrenalingehalt. Unsere Tierversuche haben ganz eklatant den schädlichen lokalen Einfluss der Adrenalinmenge dargetan; sie sprechen für eine weitmöglichste Reduktion der Adrenalinmenge. Ein grosser Teil der Nachschmerzen, selbst dann wenn technisch ganz richtig injiziert und operiert wird, erklärt sich dadurch, dass durch denn zu hohen Adrenalingehalt der injizierten Lösung eine stundenlang anhaltende Anämie im anästhesierten Gebiete besteht und zwar auch dann noch, wenn die eigentliche Wirkung des Anästhetikums schon längst vorüber ist. Dass konnte besonders im Tierversuch schön gezeigt werden. In diesem wieder vollempfindlichen Gewebe bestehen dann eben lokale, durch die andauernde Adrenalinwirkung bedingte

Kreislaufstörungen und diese sind die Ursache der Nachschmerzen.

Auf Grund dieser Tatsachen ist es durchaus notwendig, nicht nur die geeignete Konzentration und Menge des Anästhetikums zu wählen, sondern vor allem auch die Adrenalin-Dosis moglichst klein zu halten. Die von uns verwendete Panthesinlösung entspricht diesen Anforderungen am besten. Die Konzentration des Anästhetikums ist klein und im Verhältnis zu den anderen Anästhetika wesentlich weniger giftig; die notwendige Menge ist kleiner und dabei völlig ausreichend; schliesslich ist der Adrenalingehalt im Vergleich zu Atoxicocain und Novocain auf die Hälfte reduziert; die kleine Menge von 0,000025 g Adrenalin per 1 ccm Lösung genügt aber durchaus, um eine vollständige, 30—40 Minuten dauernde Anaemie zu erzeugen. Dies ist eine Zeitdauer, die für die Extraktion und für zahnärztliche chirurgische Eingriffe völlig genügt. Kurz nach der Operation haben wir eine normal durchlutete Wunde, wodurch die Infektionsgefahr vermindert, die Heilungstendenz gefördert und Nachschmerzen vermieden werden.

Klinisch betrachtet erweist sich die Paarung des Adrenalin mit dem Panthesin vorteilhafter als jene mit Novocain. Beim Panthesin tritt die Anaemie sehr rasch ein, sie ist recht intensiv und dauer 30—40 Minuten. Beim Novocain hingegen ist sie weniger intensiv, sodass bei grösseren Eingriffen die Operation durch Blutungen gestört wird; sie dauert aber länger, 2 und mehr Stunden an. Panthesin ist durch rasche und intensive, aber relativ kurz dauernde Anaemie und durch langanhaltende, tiefe Anästhesie charakterisiert, während Novocain länger dauernde aber schwächere Anaemie und weniger tiefe Schmerzlosigkeit bedingt.

Zusammenfassung.

I. Aus den experimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen und Kaninchen ergibt sich folgendes:

1. Die relativ sehr grossen Mengen von 1/2 bis 1 ccm Novocain 2 und 4% sowie Panthesin 1/2 und 1% werden ohne lokale oder allgemeine Erscheinungen auszulösen sehr gut vertragen.

2. Adrenalin allein verursacht in Mengen von 0,00005 g und mehr in 1/2 bis 1 ccm NaCl-Lösung starke Ischaemie mit nachfolgender sekundärer Infektion, mehr oder weniger starke Nekrose und eventuell Exitus; 0,000025 g Adrenalin hingegen werden vollkommen reaktionslos ertragen.

3. 1 ccm Novocain-Bayer „E" 2% mit einem Adrenalingehalt von 0,00005 g per 1 ccm verhält sich gleich wie dieselbe Adrenalinmenge allein, wirkt also lokal und sekundär allgemein sehr schädigend, während 1 ccm Panthesin-Sandoz 1/2 und 1% mit einem Adrenalingehalt von 0,000025 g per 1 ccm ebenso wie die gleiche Menge Adrenalin vollkommen reaktionslos ertragen wird.

4. Es wird gezeigt, dass Adrenalin nach submucöser Injektion ins Zahnfleisch eher etwas rascher und intensiver resorbiert wird als nach subcutaner Verabreichung. Der gesamte Adrenalin-Effekt bzw. die Resorptionsmenge stimmt für beide Injektionsarten quantitativ recht gut überein. Bestimmt wurde dies an Kaninchen unter Verwendung der Adrenalin-Hyperglykämie als Test der resorbierten Adrenalinmenge. Die Kombination frisch bereiteter Lösungen von Novocain 2% und Panthesin 1/2% mit gleichem Adrenalingehalt gibt die gleiche hyperglykämische Wirkung wie dieselbe Adrenalinmenge allein. Die Adrenalin-Resorption wird somit durch die beiden Lokalanästhetika nicht beeinflusst.

Damit wird eine experimentelle Grundlage geschaffen für die durch Adrenalin in der zahnärztlichen Praxis beobachteten Nebenerscheinungen. Diese Beobachtungen über lokale Gewebsschädigung und Resorption drängen zur Forderung, dem Adrenalin-gehalt in der praktisch-therapeutischen Anwendung grössere Aufmerksamkeit zu schenken.

II. Unsere klinischen Untersuchungen haben ergeben, dass Panthesin, gegenüber dem Novocain und dem Atoxicocain Vorzüge aufweist und seine Verwendung als vollgültiges Anästhetikum in der Stomatologie rechtfertigt. Dieses Urteil ist durch folgende Erfahrungen mit Panthesin begründet:

1. Geringe Giftigkeit zufolge seiner niederen Konzentration und des kleinen Adrenalinzusatzes.
2. Völlige Anästhesie mit kleinsten Flüssigkeitsmengen.
3. Gute Durchblutung der Wunde nach der Operation.
4. Schnelles Eintreten und längere Dauer der Schmerzlosigkeit.
5. Nahezu gänzliches Ausbleiben der Nachschmerzen.
6. Fehlen unangenepmer Nebenwirkungen lokaler und allgemeiner Natur. Unbedingte Voraussetzung einer Erzielung einer guten Anästhesie ist die Beherrschung der Injektionstechnik, die vielen Stomatologen abgeht und zu falschem Urteil verleitet.

Die für diese Arbeit speziell ausgeführten sowie mehrere hundert in der zahnärztlichen Poliklinik nach der endostalen Methode vorgenommenen Injektionen, haben ergeben, dass mit Panthesin eine tadellose, schnell eintretende Anästhesie erzielt wird, ohne Nebenerscheinungen und ohne Infektion des Gewebes.

Zum Schluss sei meinen hochverehrten Lehrern, HH. Prof. E. Hockenjos und Prof. E. Rothlin für die Ueberlassung dieses Themas und für stets bereitwillige Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben herzlichst gedankt.

LITERATUR - VERZEICHNIS.

1. ROTHLIN E. Experiment. Untersuchungen über das Lokalanästheticum. S. F. 147. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Band 144, Heft 3/4.
2. ROTHLIN E. Ueber Wechselbeziehungen in der Wirkung neurovegetativer Pharmaka. Schw. Med. Wschr. 1934, № 9. S. 188.
3. SCHMUZIGER P. Intraosseale Anästhesie der Kieferknochen mit Einschluss der endostalen (distalen) Methode. Habilitationsschrift. Zürich 1933.
4. FISCHER G. Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde. H. Meusser, Berlin 1925.
5. FISCHER G. Zur Frage der Injektionslösung. Zahnärztliche Rdsch. 40 Sp. 1541. (1931).
6. FISCHER G. Zur Frage der Injektionsstörung. Zahnärztliche Rdsch. 40 Sp. 1950. (1931).
7. FISCHER G. Lokalanästhesie in Misch. Fortschritte der Zahnheilkunde, Band 8, S. 51. (1932).
8. KOCH J. Kurze Mitteilungen über klinische Versuche mit Kokainersatzmittel. Dtsch. med. Wschr. S. 1412. (1931).
9. v. SCHULZ. Ueber die Bedingungen der Lokalanästhesie, ihre Vorbereitung und schonende Durchführung. Schmerz, Narkose, Anästhesie 4, S. 157. (1931).
10. VORGANG H. Beitrag zum Problem der Injektionsspritze. Zahnärztl. Rdsch. 40. Sp. 119. (1931).
11. JARZAB J. Experiment. Untersuchungen zur Verbesserung der Wirkung der Lokalanästhesie. Polska Stomatologja № 3. 1930.
12. ROSE. Ueber endostale Anästhesierung unterer Molaren. Zahnärztl. Rdsch. 1924. № 22.
13. HILBRIG W. Ueber den Unterschied der Wirkung verschiedener Injektionen. Zahnärztl. Rdsch. 1930. № 22. S. 942.
14. MÜLLER O. Die Lokalanästhesie zur Extraktion der Zähne. Bern. Bircher Verlag, 1921.
15. MÜLLER O. Panthesin ein neues Lokalanästheticum in der Zahnheilkunde. Zahnärztl. Rdsch. 1930. № 20.
16. DEULC. Die Gefahren und Schäden der Lokalanästhesie. Wiener Vierteljahrschrift für Zahnheilkunde 1920.
17. SCHUBERT. Nebenwirkungen nach Lokalanästhesie an den Kiefern mit besonderer Berücksichtigung motorischer Lähmungen. D. V. f. Z. Chir. 1921.
18. WILLIGER F. Die Gefahren der Lokalanästhesie. D. Zahnheilkunde in Vorträgen. Heft 51.
19. NOUGUÉ. Traité de Stomatologie, 1912, Tome VI.
20. BÜNTE v. MOVAL. Die Leitungsanästhesie in Ober— und Unterkiefer. H. Meusser 1920.
21. BECK S. Experiment. Prüfung der Panthesin-Injektionsflasche. D. Z. Wsch. 1934, № 3.

22. De JONGE-COHEN E. Erfahrungen mit Panthesin. Zahnärztl. Rdsch. № 2. 1932.

23. LONNEVILLE G. Contribution à l'étude de la Panthésine. Journal Dentaire Belge. № 4, 1931.

24. BAUER E. Die Lokalanästhesie mit Panthesin. Zeitschr. f. Stomatologie, Heft 7, 1931.

25. WILD W. Das Panthesin (S. F. 147), ein neues Lokalanästheticum. Schw. M. f. Zahnheilkunde, 1929, XXXIX. Heft 3.

26. STOPPANY. L'atoxicocaine. Revue trimestrielle suisse d'odontologie. № 1. 1916.

27. HAFERHORN M. Ueber eine in Heilung ausgehende Novocainvergiftung bei einem 13 jährigen Knaben. D. M. Wsch. 1934. S. 439.

28. PINOCHE A. Comment restreindre l'emploi de l'adrénaline. Semaine dent. 13, P. 961. 1931.

29. WINTERSTEIN O. Weitere Erfahrungen über das Lokalanästheticum. S. F. 147 (Panthesin).
Schmerz, Narkose, Anästhesie. Heft 5. 1929.

30. SPEISER F. Ueber die Verwendung des Lokalanästheticum, S. F. 147. (Sandoz) in der Rhino-Larynologie. Schw. Med. Wschr. 1929, № 15, S. 410.

31. LEBRUN et SUDAKA. De l'emploi de l'adrénaline en chirurgie dentaire. Semaine dent. 13. P. 1153, 1931.

32. BRAUN H. Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. Barth. Leipzig 1913.

33. METRAL E. L'atoxicocaine. Revue trimestrielle suisse d'odontologie, № 1, 1916.

34. FRITEAU E. Manuel du candidat aux examens de Chirurgien-Dentiste. Tome II, Paris, 1924. Doin-Editeur.

35. FERRICO. Eine Novocain-Adrenalin-Einspritzung. D. Z. W. 1920.

36. KRÜTGEN. Ueber eine ungewöhnliche Begleiterscheinung bei Injektion mit Novocain-Supr. Lösung. Z. Rdsch. 1924.

37. CHOMPRET. Anästhesie durch intraligamentäre Injektionen. D. M. f. Z. 1921, S. 320. (Auszug). La revue de stomatologie, 1920.

38. VULLIET H. L'atoxicocain. Revue suisse de médicine. № 7. 1917.

39. LEHMANN S. Zur Prophylaxe in der Lokalanästhesie. Z. Rdsch. XXXIX. № 23. 1930.

40. KIEFFER J. Nach welchen Gesichtspunkten können wir noch an Verbesserungen in der Zusammensetzung unserer Injektionsmittel denken? D. Z. Wschr. XXXIII. № 15. 1930.

41. HOESSLIN & MÜLLER. Theoretische und klinische Pharmakologie. Thieme 1934, Leipzig.

42. MEYER H. u. GOTTLIEB R. Die experiment. Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Urban u. Schwarzenberg. Wien 1933.